Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Tübingen
Vorstand: Professor Dr. F. Haffner.

Die Beziehung von Reizung und Lähmung am Froschmuskel

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
KURT BÜRKLE
aus Tübingen

1937

Buchdruckerei Albert Becht, Tübingen, Hirschgasse 16

Zum Druck genehmigt von der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen

Dekan: Prof. Dr. Usadel

Berichterstatter: Prof. Dr. Haffner

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Bekanntlich werden am Skelettmuskel bei direkter Einwirkung durch verschiedenartige Substanzen Kontraktionserscheinungen ausgelöst, die teils in Form fibrillärer Zuckungen, teils in Form einer anhaltenden, nie mehr vollkommen reversiblen Kontraktur (Dauerkontraktur) auftreten. Bei den fibrillären Zuckungen handelt es sich, wie für hypertonische Kochsalzlösungen, Guanidin u. a. nachgewiesen ist, um Wirkungen auf das durch Curare zu lähmende Nervenende, bei den kontrakturierenden Wirkungen dagegen um eine direkte Beeinflussung der Muskelsubstanz. Verschiedene Substanzen vermögen beide Arten von Kontraktionserscheinungen auszulösen. Außerdem beobachtet man auch Lähmungswirkung am Muskel teils mit, teils ohne vorhergehende erregende Wirkung. Die Beziehung, die zwischen der Nervenenderregung und der direkten Muskelwirkung und zwischen Erregungserscheinung und Lähmungswirkung bestehen, sind noch nicht allgemein geklärt.

Auf Veranlassung von Herrn Professor Dr. Haffner wurden daher v e r g l e i c h e n d e Untersuchungen der verschiedenartigen Erregungs- und Lähmungssubstanzen unternommen, um diese Frage zu lösen. Zu diesem Zweck wurden verschiedene Salze, ferner Narcotika und Lokalanaesthetika und endlich Koffein nach folgender Fragestellung untersucht:

1. Besitzen die Stoffe Erregungswirkung auf das motorische Nervenende? (Vergleich am curaresierten und nicht curaresierten Frosch.)
2. Besitzen sie allein oder außerdem kontrakturierende Eigenschaften und von welchen Konzentrationen ab?
3. Gibt es eine Beziehung zwischen einer Lähmungswirkung und der etwa vorhergehenden Nervenenderregung?
4. Wie verhalten sich Nervenenderregung und Kontraktur gegenüber den verschiedenen Lähmungssubstanzen?

I. Anordnung der Versuche.

Die Versuche wurden in der Weise durchgeführt, daß der sorgsam herauspräparierte Gastrocnemicus in einem Flüssigkeitsbad von 30 ccm, das leicht auswechselbar war, aufgehängt (mit dem Sehnenteil nach unten) und mit einem Schreibhebel verbunden wurde, der seine Längenänderung auf einer Kymographiontrommel aufzeichnete. Die Belastung blieb in allen Fällen die gleiche und war so gewählt, daß das Eigengewicht des Muskels (außerhalb der Lösung) aufgehoben wurde.

Als Frösche dienten ausschließlich Temporarien. Die zu untersuchenden Substanzen wurden so zur Einwirkung gebracht, daß sie zu der Frosch-Ringer-Badeflüssigkeit hinzupipettiert wurden. In einigen Fällen wurde die ganze Badeflüssigkeit ausgewechselt. Die Zusammensetzung der Ringerlösung war:

0,60 % NaCl
0,01 % KCl
0,01 % $CaCl_2$
0,01 % $NaHCO_3$.

Die Curaresierung der Frösche geschah durch Injektion einer Curarelösung in den Lymphsack, die auf Grund von Vorversuchen so dosiert wurde, daß die Frösche mindestens 24 Stunden vollkommene Lähmung zeigten.

II. Ergebnisse der Versuche.

In der Tabelle (siehe Anhang) sind die wirksamen Grenzkonzentrationen der untersuchten Substanzen angegeben, in denen die jeweilige Wirkung beobachtet wurde. Die beobachteten Wirkungen lassen sich in verschiedenen Gruppen einteilen.

1. Neutralsalze.

Eine erste Gruppe umfaßt Natriumchlorid, Natriumnitrat und Natriumsulfat. Bei diesen Salzen wurden Wirkungen nur bei Konzentrationen beobachtet, die mehr oder weniger hypertonisch waren. Die Wirkungen äußerten sich durchweg zunächst in fibrillären Zuckungen, bei höheren Konzentrationen in Dauerkontrakturen.

Kurve 1—3 zeigen am Beispiel des Natriumnitrats fibrilläre Zuckungen bei 0,9%iger) ein- und zweiprozentiger Konzen-

tration. Die fibrillären Zuckungen durch Neutralsalze hielten durchweg längere Zeit hindurch an und hörten dann allmählich auf. Am dauerhaftesten erwiesen sie sich bei Natriumnitrat. Im übrigen war auf molare Konzentration berechnet kein wesentlicher Unterschied zwischen den einzelnen Neutralsalzen vorhanden. Wurden die hypertonischen Lösungen auf dem Höhepunkt der Wirkung gegen Ringerlösung ausgewechselt, so verschwand die Zuckung (vgl. Kurve 1), ließ sich aber durch erneute Zugabe der Salze wieder auslösen.

Waren die Zuckungen in einer niederen Salzkonzentration zum Stillstand gekommen, so ließen sie sich durch eine höhere Konzentration zunächst wieder auslösen. Diese auf die Erregung folgende „relative" Lähmung war schon bei den niedersten Konzentrationen zu beobachten, die fibrilläre Zuckungen bewirkten. Bei höheren Konzentrationen wurde die Lähmung absolut, d. h. durch keine Konzentration mehr zu durchbrechen.

Für die Untersuchung der Salze am curaresierten Frosch geschah die Isolierung der Muskeln nicht vor einer halben Stunde nach der Curare-Injektion, nachdem vollkommene Lähmung eingetreten war. Die fibrillären Zuckungen blieben nach Eintreten der Curare-Lähmung aus oder waren höchstens noch andeutungsweise vorhanden.

Die Entwicklung der Kontraktur erfolgte bei Steigerung der Salzkonzentration allmählich. In einem breiten Konzentrationsbereich waren daher beide Arten der Wirkung gleichzeitig vorhanden: auf einer Teilkontraktur erschienen fibrilläre Zuckungen aufgesetzt (vgl. Kurve 1). Bei sofortiger Anwendung hoher Konzentrationen kam es zu einer rasch einsetzenden starken Kontraktur, bei der mitunter am Anfang noch einige Zuckungen zu beobachten waren (vgl. Wirkung von 9 % Natriumchlorid auf Kurve 1).

Die Kontrakturwirkung besitzt einen deutlichen Zeitfaktor. Der Angabe der Grenzkonzentrationen legten wir durchweg eine einstündige Einwirkungsdauer zugrunde. Diese Dauerkontrakturen erwiesen sich nur in Anfang noch reversibel. Wenn sie bereits einige Minuten bestanden hatten, kam es nach Auswechselung gegen Ringerlösung allerhöchstens noch zu einem geringen Rückgang der Zusammenziehung. Auch bezüglich der molaren Grenzkonzentrationen, die diese Kontrakturwirkung ausüben, bestand zwischen den Neutralsalzen kein wesentlicher Unterschied.

Diese Kontrakturwirkung wird durch Curaresierung nicht verhindert, ja nicht einmal merklich gehemmt.

Für die späteren Untersuchungen zur Frage, ob diese durch Neutralsalze ausgelösten Kontraktionserscheinungen durch Narkose zu verhindern oder wieder aufzuheben sind, wurden zwei Konzentrationen ausgesucht; eine erste, die nach wenigen Minuten sicher zu fibrillären Zuckungen führt, ohne daß in der ersten Viertelstunde eine deutliche Kontraktur eintritt (2 % Natriumnitrat), und eine zweite, die rasch und irreversibel kontrakturierend wirkt (9 % Natriumchlorid).

2. Nicht-Elektrolyte.

Als Vertreter nicht-lipoidlöslicher und nicht-jonisierter Stoffe wurde Rohrzucker verwendet. Bis zu 60 % wurden keine fibrillären Zuckungen beobachtet, dagegen eine von 30 % an sich langsam entwickelnde Kontraktur.

3. Bariumchlorid.

Eine besondere Art der Wirkung fand sich bei Bariumchlorid. Es löst schon in stark unterisotonischen Konzentrationen (ab 0,1 %) stärkste fibrilläre Zuckungen aus, die sehr lang anhalten unter gleichzeitiger allmählicher Entwicklung einer irreversiblen Kontraktur (vgl. Kurve 4).

4. Kalzium- und Magnesiumsalze.

Bei anderen Salzen wie Calziumchlorid, Magnesiumchlorid wurden dagegen auch in hohen Konzentrationen keine fibrillären Zuckungen beobachtet (weder bei niederen, noch bei höheren Konzentrationen). Bei hohen Konzentrationen kommt es auch hier zu einer irreversiblen Kontraktur.

5. Guanidin.

Das von Führer bereits mehrmals untersuchte Guanidin zeigt ebenfalls deutlich fibrilläre Zuckungen, die nach einigem Bestehen wieder aufhören, bei Auswaschen mit Ringerlösung jedoch wieder auftreten. Nach dem spontanen Aufhören der Guanidinerregung ist Natriumnitrat noch stark wirksam; man hat sogar den Eindruck, daß seine Wirkung durch die Auswaschung des Guanidins verstärkt wird, obwohl das letztere selbst nicht mehr wirksam enthalten ist.

6. Kalkfällende Anionen.

Fibrilläre Zuckungen werden bekanntlich auch durch Salze kalkfällender Anionen ausgelöst. Wir untersuchten das in dieser Richtung am stärksten wirkende Natriumfluorid. Es wirkt bereits in isotonischen Konzentrationen, wobei neben den fibrillären Zuckungen auch schon eine teilweise Kontraktur auftritt.

Kuraresierung bewirkte auch hier ein Aufhören der registrierbaren fibrillären Zuckungen. Doch blieben hier deutlicher als in der Neutralsalzgruppe auch am curaresierten Muskel feinste Zuckungen einzelner Muskelbündel zu beobachten. Auf die gleichzeitig vorhandene Kontrakturerscheinung hatte die Curaresierung keinen Einfluß.

7. Koffein.

Die viel untersuchte irreversible kontrakturierende Wirkung von Koffein fanden wir in unseren Versuchen ab 0,04 % deutlich. Wir benutzten sie, um festzustellen, ob es Stoffe gibt, die diese Kontraktur verhindern können. (Siehe darüber auch unter Narkotika und Lokalanästhetika.)

8. Kaligruppe.

Bei Kaliumchlorid und anderen Kalisalzen (Kaliumacetat, Kaliumphosphat und -jodat) kamen in keiner Konzentration, auch keiner hypertonischen, fibrilläre Zuckungen deutlich zum Vorschein. Dagegen tritt schon in Konzentrationen unterhalb der Isotonie (etwa ab 0,2 %) die bekannte Kalikontraktur auf, die genau wie die Kontraktur durch hohe Konzentrationen von Neutralsalz rasch irreversibel wird.

Bei hohen Kaliumchloridkonzentrationen beginnt die Kontraktur in der Regel mit einem sehr steilen Anstieg, der von einem raschen, aber nur teilweisen Abfall gefolgt ist, so daß die Anfangswirkung den Anschein einer rasch verlaufenden Kontraktion erwecken kann.

Die Kontraktur ist auch nach Curaresierung in ungeschwächter Weise vorhanden. Unabhängig von dem Vorhandensein der Kontraktur besitzt das Kaliumchlorid eine Lähmungswirkung gegenüber den fibrillären Zuckungen der Neutralsalzgruppe. Schon von 0,05 % ab wird die Erregungswirkung von 2 % Natriumnitrat teilweise von 0,15 % ab vollkommen aufgehoben.

Diese Lähmungswirkung ist, wenn es nicht zur Kontraktur kommt und die Lähmung nicht zu lange ausgedehnt wird, durch Auswaschen reversibel.

Es möge besonders hervorgehoben werden, daß Kaliumacetat in gleicher Weise wirkt, sowohl reversibel lähmend wie irreversibel kontrakturierend.

9. Narkotika und Lokalanästhetika.

Auch bei dieser Gruppe wurden nie, auch nicht bei hypertonischen Lösungen, fibrilläre Zuckungen gesehen; dagegen bei ausreichender Konzentration, die bei Chloralhydrat und Pantokain schon sehr nieder liegt, typische irreversible Kontrakturwirkung.

Zur Untersuchung ihrer lähmenden Eigenschaften prüften wir ihren Lähmungseinfluß

1. gegenüber den fibrillären Zuckungen durch 2 % Natriumnitrat,
2. gegenüber der Kontraktur durch Kaliumchlorid,
3. gegenüber der Wirkung von Koffein.

Die fibrillären Zuckungen werden von allen untersuchten Narkotika ebenso wie von Kalium schon in Konzentrationen verhindert, die noch keine Kontraktur machen.

Ueberraschend stark lähmend in dieser Beziehung erwiesen sich die beiden Lokalanästhetika, wobei wiederum Pantokain zehn- bis zwanzigmal stärker wirksam war als Novokain. Wichtig erwies sich die Dauer der Einwirkung der Lokalanästhetika. Es zeigte sich, daß bei einer Einwirkungsdauer von einer Stunde eine 10mal schwächere Konzentration ausreichend war, als bei einer von 10 Minuten.

Es ist wohl kein Zweifel, daß es sich bei diesen Lähmungen um echte narkotische Wirkungen handelt. Im Gegensatz dazu wird die Kontrakturwirkung des Kaliumchlorid wie die des Koffeins durch die Narkotika nur soweit verhindert, als sie selbst Kontraktur machen. Novokain und Pantokain heben dagegen die Wirkung von Koffein mehr oder weniger vollkommen auf, was jedoch wie bekannt auf eine chemische Komplexbildung zurückzuführen ist. Diese chemische Entgiftung hält nur kurze Zeit an, nach einiger Zeit kommt die Kontrakturwirkung des Koffeins wieder durch.

Tabelle „reizender" und lähmender Konzentrationen am Froschmuskel.

Agens	Zuckungen am Muskel	Zuckungen am curaresiert. Muskel	Lähmung gegen 2% $NaNO_3$ (fribrill. Zuckg.)	Lähmung gegen 1% KCl (Kontraktur)	Kontrakturwirkung	Lähmung gegen 0,2% Coffein (Kontraktur)
1) Rohrzucker	bis 60% —	—			ab 30% schwach	
2) Natriumchlorid	ab 1,2% +	—			allmählig ab 2%	
					sofort ab 4% +	
3) Natriumnitrat	ab 0,5% +	—	0,5% relativ		ab 2% +	
4) Natriumsulfat	bei 3,5% stark +				bei 3,5% stark +	
5) Bariumchlorid	ab 0,2% +		Lähmung nach Erregung		allmählich	
					ab 0,2% +	
6) Calziumchlorid	bis 10% —				bei 10% stark +	
7) Magnesiumchlorid	bis 10% —				ab 10% +	
8) Natriumfluorid	ab 0,4% +	ganz schw. —			ab 0,4% +	
9) Coffein	bis 0,5% —	—	—	—	ab 0,04% +	
10) Kaliumchlorid	bis 10% —	—	ab 0.05% +		ab 0,2% +	
11) Kaliumacetat	bis 7,5% —				bei 2% stark +	
12) Alholol	bis 20% —	—	ab 5% +	ab 5% +	ab 5% +	ab 15% mit
				(bei 7,5% —)		Kontraktur
13) Aether	bis 10% —	—	ab 0,4% +	ab 2% +	ab 4% +	nur mit
						Kontraktur
14) Chloralhydrat	bis 1% —	—	ab 0,075% +		ab 0,1% +	—
15) Urethan	bis 10% —	—	ab 0,4% +	ab 2% mit	ab 2% +	ab 2% mit
				Kontraktur +		Kontraktur
16) Novocain	bis 3% —	—	von 0,005%	ab 0,7% mit	ab 0,4% +	ab 0,5% +
			bis 0,01% +	Kontraktur +		
17) Pantocain	bis 0,4% —	—	ab 0,0005% +	ab 0,05% +	ab 0,1% +	ab 0,02% +

Zusammenfassung.

Die Ergebnisse der Versuche können dahingehend zusammengefaßt werden:

I. Die „Reizwirkungen“ am isolierten Muskel d. h. die Auslösung von Kontraktionserscheinungen durch direkte Einwirkung von Agentien sind in 3 grundsätzlich verschiedene Gruppen zu trennen:

1. in reversible, physiologische Erregungseffekte, die stets in Form fibrillärer Zuckungsreihen auftreten und wie aus ihrer Verhinderung durch Curare zu schließen ist bei allen wirksam gefundenen Stoffen am sogenannten Nervenende angreifen.

   In dieser Weise wirken nur ganz bestimmte Agentien: gewisse Kationen (von anorganischen z. B. Na [nicht aber K], Ba, von den organischen z. B. Guanidin); gewisse Anionen, vor allem die Calcium fällenden; vielleicht auch die Hypertonie als solche.
2. in irreversible, mit einer Abtötung des betroffenen Muskelgewebs einhergehender Dauerkontrakturen, die weder durch Lähmung des motorischen Nervenendes noch des Muskels selbst aufgehoben oder verhindert werden können. Dauerkontrakturen können wahrscheinlich von allen Einwirkungen, die den Muskel abtöten, ausgelöst werden, auch von den Stoffen der Gruppe 1) in höherer Konzentration, ebenso wie von Mitteln die in kleineren reversibel wirkenden Konzentrationen nur lähmend wirken wie z. B. Kalisalze und die Narkotika.
3. in Kontraktionen die einzeln oder in seltener Zahl beobachtet werden können, wenn durch Kontrakturmittel schlagartig eine lokalisierte Zerstörung von Muskelgewebe stattfindet. Sie entsprechen physiologischen Kontraktionen und stellen wahrscheinlich den Reizerfolg des an der Schädigungsstelle entstandenen Verletzungsstromes dar.

Physiologische Erregungsvorgänge werden demnach am Muskel nur von spezifisch auf das Nervenende wirkenden Agentien ausgelöst, im Gegensatz zum sensiblen Nervenende, an dem grund-

sätzlich auch unspezifisch zellschädigende Stoffe einen physiologischen Erregungsvorgang auslösen können.

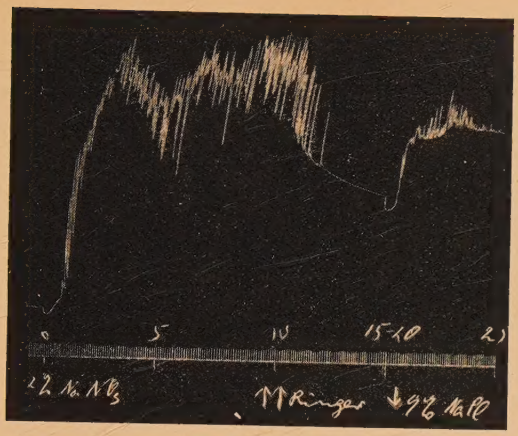
II. Reversibel lähmend auf diese am Nervenende ausgelösten Erregungserscheinungen des Muskels wirken:

1. ohne vorausgehende Erregungserscheinungen: Curare und die übrige Gruppe der quarternären Basen, ferner Kalisalze und die Narkotika.
2. die Stoffe selbst, die Erregungswirkungen am Nervenende machen, nach längerer Einwirkung.

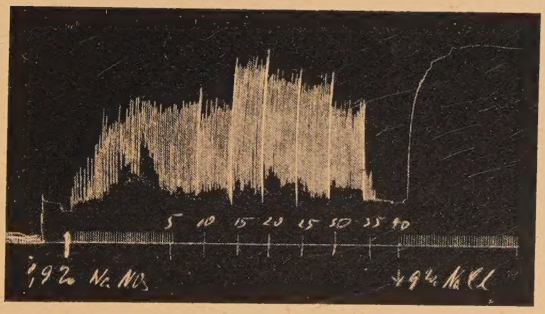
Lebenslauf.

Ich bin am 6. April 1911 in Tübingen geboren als Sohn des Sägewerksbesitzers Hermann Bürkle in Mühlen a. N. Vom 7. bis 20. Lebensjahr besuchte ich nacheinander die Volksschule in Mühlen, die Realschule in Horb, die Handelsschule in Calw und die Oberrealschule in Tübingen. Im Frühjahr 1931 erstand ich in Tübingen die Reifeprüfung. Die Medizin studierte ich in Tübingen, Berlin, München und wieder in Tübingen, wo ich im Herbst 1933 das Physikum und im Herbst 1936 das medizinische Staatsexamen ablegte. Seit 1. Dezember 1936 bin ich an der Medizinischen Klinik in Tübingen Medizinalpraktikant.

Kurt Bürkle.



Kurve 1.



Kurve 2.